

# Alzheimer 病の臨床神経病理学的検討

## —大脳萎縮及び基底核・脳幹における Alzheimer 神経原線維変化の分布—

金沢大学医学部神経精神医学教室 (主任: 山口成良教授)

小 泉 卓 久

(昭和55年11月17日受付)

Alois Alzheimer<sup>1)2)</sup> は老年痴呆の中から特殊な経過を辿った初老期例の神経病理所見を詳細に報告し、Kraepelin<sup>3)</sup> 以後これを初老期痴呆の中に入れ、Alzheimer 病と命名されている。老人斑、アルツハイマー神経原線維変化 (以下原線維変化と略) に代表される老年変化と脳萎縮の分布はびまん性であることが特徴とされるが、臨床症状との対応から諸家は病巣の強弱を報告している (Delay and Brion<sup>4)</sup>, McMenemy<sup>5)</sup>, Sourander<sup>6)</sup>, Tariska<sup>7)</sup>, Corsellis<sup>8)</sup>)。一方、老年変化とされている原線維変化が他の疾患でも出現することが指摘されている (Hirano<sup>9)</sup>)。

そこでわれわれは Alzheimer 病における原線維変化の分布を検索し、あわせて臨床神経病理学的再検討を行なうことを企てた。

### 対象と方法

臨床的に Alzheimer 病と診断され、神経病理学的に確診された 6 症例を対象とした。各症例の概略は Table 1 と Table 2 に示す通りである。各症例はセロイジン包埋後、20 $\mu$  切片で大脳は全脳前額断半連続切片 (2 mm 間隔)、中脳以下は水平断連続切片を作製し、Hematoxylin-Eosin, Nissl, Klüver-Barrera, Woelcke, Holzer, Bodian, Hirano's Silver Impregnation<sup>10)</sup>, Sudan III, PAS などの染色を行った。

大脳皮質の病理所見は神経細胞病変、グリオースおよび鍍銀染色所見を合わせて以下のように評価した。

(-) : 軽度の神経細胞脱落と散在性に老人斑、原線維変化を認めるが、皮質全層にわたり変化が軽微である。

(+) : 老人斑が 10 ~ 20 個みられ、原線維変化が 25% におよぶ。

(++) : 老人斑が 20 ~ 40 個みられ、原線維変化が 50% 近くみられる。

(+++): 老人斑が 40 個以上みられ、ほとんどが原線維変化を呈している。

老人斑は顕微鏡 1 視野 (直径 1.3 mm) を計測単位とし、原線維変化は神経細胞 100 個を検鏡し 10 視野 (または標本) の平均とした。

諸神経核の原線維変化は、上記に準じ以下のように評価した。

(-) : 当該神経核神経細胞に全くみとめない。

(+) : 少数みられる。

(++) : 50% 近くみられる。

(+++): ほとんどにみられる。

### 結 果

#### I 臨床経過

平均発症年齢 54.3 歳。平均罹病期間 6.3 年。各症例にみられた臨床症状は Table 2 に示す通りである。発病初期に記憶、記憶力障害が目立ち、集中力低下と発動性の低下は、複雑な仕事に耐えられず、しばしば破局反応を示しながらも、第 3 例を除けば終始接触異常が目立たず、礼容は保たれており、表面的には病感もある。視空間障害に引続き個々の症状の境界が不鮮明で重複した形で、失行、失認、及び失語症状が加味され、次第に要素的神経障害としてパーキンソン病様状態 (いわゆる Mimesis<sup>11)</sup>) が出現し、これに筋攣縮、痙攣発作を伴うこともあり、次第に言語的疎通性を欠き感情失禁を呈することもあり、行為面での常同症が

Clinico-Pathological Study of Alzheimer's Disease: Distributions of Cerebral Degeneration and Alzheimer's Neurofibrillary Changes in the Basal Ganglia and Brain-Stem. Takahisa Koizumi, Department of Neuropsychiatry (Director: Prof. N. Yamaguchi), Kanazawa University School of Medicine.

目立ち出し四肢屈曲拘縮位で end stage をむかえる、ほぼ一連の経過を辿っている。以下に各症例の概略を記す。

症例 1 64 歳 男 元教師

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：30 才時腸チフスに罹患。

臨床経過：56 歳頃から意欲低下が目立ち出し茫然としていることが多くなり、51 歳頃から見当識障害が出現し出し、また勘定が極端に悪くなり頑固になり、物におびえたように訳のわからぬことを口にした。58 歳頃から妻に対して狐の化けたのが着物を着ているのだと言い出し、以前の些細なことをおもしろいとしてしばしばよくよしていた。59 歳時某病院入院。記憶は比較的良く保たれているが記憶力が著しく悪く、幻覚、錯視をおもわす症状がみられ、極端に迂遠で発声に軽い渋滞がみられ不明瞭。また衣服の扱いが不自然で失行症状が著明であり保続が目立った。血圧 170 - 126 mm Hg, その後痴呆が進行するにつれて精神運動興奮が著明となるが、質問には答えようとする態度は終始くずさなかった。空間失見当が著明となり終日徘徊しており、62 歳頃から筋強剛、小刻み歩行が目立ち出し、63 歳時全身痙攣発作が出現。尿尿失禁、臥床状態で漸次言語面での交流はなくなり、衣服の端を引っ張りつづける常同行為が目立ち、情動失禁様状態となり、全身衰弱で死亡。全経過約 8 年。

病理所見：慢性腎盂腎炎。全身臓器萎縮。

脳重：1050g。脳室系は左右対称性に拡大し前角に著しい。肉眼的には前頭葉、側頭葉基部の萎縮が目立つ。断面で粗大病変はみられず、脳底動脈の硬化はごく軽微。

症例 2 60 歳 女 主婦

家族歴：同胞中 1 名肺結核で死亡。

既往歴：特記すべきものなし。

臨床経過：53 歳頃から記憶力障害が始め、55 歳時には銭湯、便所で迷うなど空間失見当が目立ち出し、この頃には直前に喋ったことを忘れてしまう状態となる。さらに作話傾向が強く病感が不確実でコルサコフ症状群を呈していた。57 歳時短期間某大学病院神経科に入院。症状は増悪し感情失禁が出現し出し、時に家族にあたり散らすなど不穏な状態となっていた。59 歳時肺結核症が発見され入院加療となる。当時記憶力障害、高度の視空間失見当識、作話傾向が目立つが語発見は良好で、失算、着衣失行、情動不安定、運動不安、時に多弁で徘徊傾向が強く、不潔行為といった高度の痴呆に巣症状が加味し、行動面での異常が目立つ反面、人格面は十分保たれ、親愛、礼容ある態度を保持していた。60 歳時から尿尿失禁となり発語も極端に減少し、筋強剛が現われ小股で突進様に激しく動揺する歩行障害が著明となる。この頃に肝機能障害と尿糖を指摘されている。急速に全身状態が悪化し臥床状態で屈

Table 1. Protocol of the cases

Case Number	1	2	3	4	5	6
Onset age	56	53	54	54	54	55
Age at death	64	60	59	59	63	59
Duration	8	7	5	5	9	4
Brain weight (g)	1050	1150	1300	1100	1150	1000
Histological Findings						
Nerve cell loss	+	+	++	+	+	+
Neurofibrillary change	++	++	+	++	+	+
Senile plaque	++	++	++	++	+	+
Granulovacuolar dege.	++	++	+	++	++	+
Spongy state	+	-	+	+	-	-
Gliosis of white matter	+	-	+	-	+	-
Vascular change	±	-	+	-	+	-
Others		lung tbc.	scattered infarctions		solitary infarction	

- : free ± : slight + : moderate ++ : extensive

曲位拘縮となり、血圧の変動が著しく、呼吸困難、嚥下困難、熱発が頻発し高度の褥瘡が出現、心不全状態で死亡。全経過約7年。

病理所見：肺結核症、出血性膀胱炎。

脳重：1150g。左側脳室系の拡大が目立ち、肉眼的に前頭葉、側頭葉基部の萎縮が目立つ。割面で粗大病変なく、脳底動脈の硬化は軽微。

症例3 59歳 女 主婦

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：54歳頃から高血圧（170 - 100 mm Hg）を指摘されている。

臨床経過：54歳頃から記憶力障害に気づかれ出し、50歳時には今言ったことをすぐ忘れ別のことを話し始めたり、なりふり構わずふらふら放浪したりもする。

某病院入院。当時著しい健忘、記憶力減弱、視空間失見当、語発見は不良で計算は一桁の簡単なものがやっと出来る。了解が非常に悪く、多幸的で病感是不確実であるが作話傾向はみとめられない。下肢の腱反射は亢進気味だが病的反射は出現せず、大小便は自力で可能だが着衣は全く拙劣といった状態で、数カ月後には作話傾向が出現し、食事摂取も不自由となり帯を結ぶことも出来ず、ただ徘徊が目立った。痴呆は進行性で振舞も次第に遅くなり歩行がやっとの状態となる。その後右片麻痺が出現するが病的反射は出現しない。この頃からほとんど物の弁別が出来ず尿失禁で全く意味のないことをつぶやき、自室とホールの間を往き来するのみで泣泣が目立ち出す。またしばしば後方へその返ったような姿勢をとった。当時右上下肢に強剛が

Table 2. Clinical symptoms of the cases

Case Number	1	2	3	4	5	6
Memory disturbance	+	+	+	+	+	+
Confabulation	-	+	-	+	+	+
Euphoria	-	+	+	-	+	+
Aggressiveness	-	-	+	+	+	-
Hallucinosi	+	-	-	+	+	+
Personality change	-	-	+	-	-	-
Contact change	-	-	+	-	-	-
Insight	+	+	-	+	-	+
Aphasia	+	+	+	+	+	+
Apraxia	+	+	+	+	+	+
Agnosia	+	+	+	+	+	+
Hyperorality	-	+	-	+	-	+
Echolalia	-	+	-	+	-	-
Logoclonia	-	-	-	+	-	+
Logorrhea	+	+	-	+	+	+
Dysarthria	+	+	+	-	+	+
Tremor	-	+	+	-	-	-
Rigidity	+	+	+	+	+	+
Unsteady gait	+	+	+	+	+	+
Gen. epileptic seizure	+	-	-	-	-	-
Myoclonic twitching	-	-	-	-	-	-
Stereotype	+	+	+	+	+	+

- : free + : moderate ++ : prominent

強くまた振戦もみられた。次第にるいそうが著しくなり一時心不全状態となる。顔識は悪く、全く無意味な、調子の高い独語と強迫泣様の症状が目立ち臥床していることも出来ず、不自然な体位をとり、どうにか座れる程度で屈曲拘縮傾向が強まり、次第に全く発語も失われ全身状態の悪化で死亡。臨床的に初老期痴呆に脳軟化症を合併したものと考えられた。全経過約5年。

病理所見：肺炎、膀胱炎。

脳重：1300g。脳室系は左側に拡大が強く、肉眼的に前頭葉、頭頂葉に萎縮が目立つ。前頭葉に散在性小軟化巣 (Fig.1) があり、基底核部の血管周囲腔は拡大している。脳底動脈は中等度の硬化を示し、脳幹部錐体路、外側毛体、小脳歯状核門に小軟化巣をみとめた。

#### 症例4 59歳 女 元教師

家族歴：姉が47歳時進行麻痺で死亡。

既往歴：特記すべきことなし。

臨床経過：54歳頃から記憶力低下がみられ、自分で物を置いた所を忘れ、それを姑が隠したとか盗んだとか被害意慮を抱くようになった。姑の死後、嫁いだ娘の姑が家に来て何でも持ってゆくとか、夫としめしあわせて自分をいじめると被害的で、夫が説得しようとしても腹を立てて外へ出て行ったりするだけで聞かず、しばしば友人や親戚の家を訪ねまわり朝食を摂らず訪問して、向うでは御飯を食べさせてさないと訴えたりで56歳時某病院入院。失見当識が強く、痴呆も著明ながら、話しかけると世間話などに応じたり、接触面では人間のふくらのある印象を与えた。生活態度は自他の区別がつかず、注意すると「私のです。」「私はこれまで盗みなどしたことありません。」と立腹する。行動面でのまとまりが極端に悪く歯みがきが十分出来ず、シャツに手足を通したり脱衣も自力では出来ない。布団も自分で敷くことができない。食事は一口食べては箸を置くといった調子であった。その後痴呆はさらに進行し「家へ帰して下さい。」「あっちゆけ、こっち行け。」などとつぶやいて徘徊し、オウム返しや訳のわからぬことをしゃべり言語体系が貧困化して行った。57歳時には用便の後始末も出来ず、手あたり次第に物を口に入れるようになる。言語はほとんど通じないが、感情面はよく保たれ、夫の涙につられて流涙し、夫が面会に来ると喜んでとびついてゆき、他患の子供を見て「あら可愛いぜ。」と寄って行く。その後食事摂取も不十分となりるいそうが目立ち死亡。神経学的に上下肢に著しい抵抗があり、血清梅毒反応陰性。全経過約5年。

病理所見：萎縮性膀胱炎、全身臓器萎縮。

脳重：1100g。脳室系は左右対称性に拡大し、肉眼的

に前頭葉に萎縮が目立つ。断面で粗大病変なく、脳底動脈の硬化はごく軽微。

#### 症例5 63歳 男 元博労

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：元来酒量が多く7～8年にわたって1日5～6合の時期もある。50歳以後飲酒していない。

臨床経過：54歳頃から記憶力障害を自覚し始め、履物を間違えたり食事摂取を忘れて立腹したり暴力的になったりで58歳時某病院入院。記憶記憶力の障害、時間空間失見当、感情不穏、痴呆、読字に際して渋滞が目立ち、三次元図形の模写が出来ず書字も悪い。姿勢の模倣は鏡像現象が著明で構成失行が疑われ、また着衣失行をおもわせた。軽い手指振戦がみられ、眼底はKWIIaであった。60歳頃からいわゆるMimegang様歩行となり、時々不気嫌になり興奮し、了解は益々不良となる。61歳時、Balint症状も疑がわれている。62歳頃から筋強剛が出現。腱反射も亢進。病的反射も出現し尿失禁も加わり臥床となり発語も全く無くなり、気管支炎を併発。全身衰弱で死亡。経過中血圧、最高150-120 mm Hg、最低90-80 mm Hgで、全経過約9年。

病理所見：気管支炎、急性膀胱炎。

脳重：1150g。脳室はほぼ左右対称性に拡大。肉眼的に頭頂葉にやや萎縮が強い。左前頭葉に孤立性小軟化巣、脳底動脈は中等度の硬化。

#### 症例6 59歳 女 掃除婦

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

臨床経過：元来働きものであったが、55歳頃から仕事の段取りが悪くなり、記憶力障害が目立ち出す。団地内の自宅を間違えボーッと立っていたり、急に別の話を出したり56歳時某病院入院。痴呆、記憶力障害、記憶減退、地誌的見当識の障害が強く、計算は一桁の簡単なものも間違える。書字に際して保続傾向が著明で、衣服の着脱に際して裏返しに着たり左右を取りちがえたりで非常に時間がかかり、また構成失行をおもわせる症状もみとめられた。顔貌は痴呆状ながら特に不行儀と言うこともなく、質問には一応答える努力をするが、答えられないと「能力のせいだ。」と言訳をするが礼容をくずさない。次第に周囲に対する関心を失ってゆき、単純作業を促すとそれに従うがほとんど出来ず、衣服は前後左右の区別が全くつかず自力で着脱出来ない状態となる。日常生活の簡単なものの語発見は即答するが保続傾向が強くなり、57歳頃から情動失禁、精神運動不穏が出現し、上半身を前屈し小刻みで動揺しやすい歩行障害、仮面様顔貌、上肢の筋強剛が

著明となり好癖的となる。この頃には「おばあちゃん、ばあちゃん、ばちゃん、ばちゃん、」のような特徴的語間代がみられ、家族の識別も出来なくなり右手で着物の襟をすり合わせるような、また畳をなでまわすような常同行為が目立ち出し、尿尿失禁で全面介助状態となる。末期には下肢の屈曲位拘縮となり、嚥下障害、呼吸困難も出現。肺炎を併発して死亡。全経過

約4年。

病理所見：肺炎、出血性膀胱炎。

脳重：1000g。右側脳室の拡大が強く、頭頂葉、後頭葉の萎縮が目立つ。割面で粗大病変なく、脳底動脈の硬化は軽微。

## II 組織病理学的所見

大脳皮質及び白質：

Table 3. Distribution of the cerebral degeneration

Case Number	1		2		3		4		5		6	
Hemisphere	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
Cingulate ant.	+	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-
post.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hippocampus ant.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
post.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Subiculum, Entorhin.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Uncus, Amygdala	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Insula	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
Frontal lat. s.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
orbi.	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Broca	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Paraterminal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Motor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sensory	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Temporal sup., med.	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
inf., fusi.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Parietal sup.	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	+
inf.	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Occipital	+	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+
Calcarine	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mamillary body	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+
Caudate	-	-	+	-	+	+	+	+	+	-	-	+
Putamen	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Clastrum	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
Globus pallidus	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Septal nucl.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Accumbens nucl.	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cerebellum	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-

- : rare + : slight ++ : moderate +++ : severe

神経細胞の脱落はほぼ全層均等であるが、第3層、第5層に強調される傾向を有していた。老人斑 (Fig.A) は第3層から第5層にかけて出現密度が高いが、分子層にもみられた。しかし中心核を有する典型的老人斑が分子層に出現することは稀であった。一方原線維変化は第3層、第5層の錐体細胞に多くみられた。皮質全体としての病変の強さをみると、細胞構築の乱れ、神経細胞の減少は老人斑の出現密度、残存神経細胞の原線維変化の出現数にほぼ相関していた。しかし残存神経細胞病変を原線維変化とリボフスチン集積で比べると、極端に集積の強いものはむしろ原線維変化に乏しく、単純萎縮、中等度の色素萎縮を示すものに出現頻度が高かった。海馬 (Fig.C および Fig.D) では上記の新皮質に比して原線維変化が著明で、錐体細胞層が完全に変性していた。嗅球では散存性に原線維変化をみとめるが老人斑はみられない。また松果体にも散存性に老人斑をみとめた。

各症例の変性の分布は Fig.1 及び Table 3 に示す通りである。病変の強さはほぼ前頭葉 (穹隆面>眼窩面)、側頭葉 (底部)、頭頂葉 (下頭頂小葉)、後頭葉 (鳥

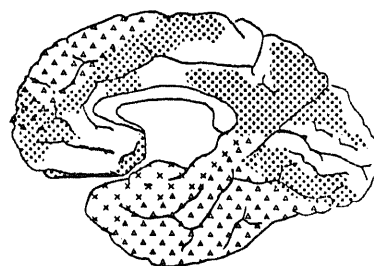
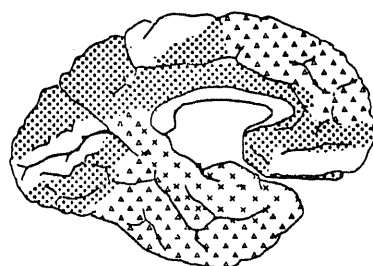
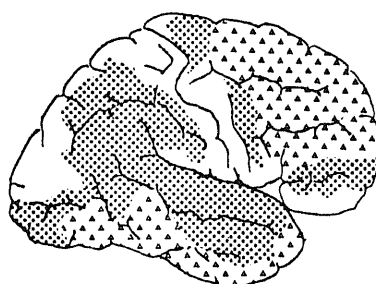
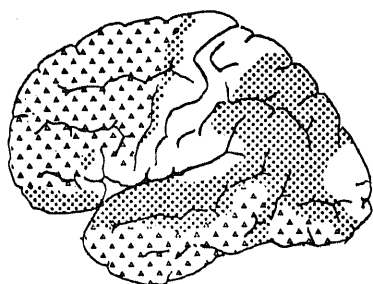
距回を除く) の順となり、6例中5例まで左側に変性が強い。海馬、扁桃核、鈎、presubiculum-subiculum, entorhinal area は原線維変化の最も強くみられる部位で完全に変性し、一部海綿状態を呈していた。また海馬錐体神経細胞には著明に顆粒空胞変性がみられ、平野小体 (Fig.E) も散見された。後海馬は前海馬より変性が強い。帯状回では後部に病変が強い、しかし前中心回、後中心回、鳥距回は非常に軽微で、また Broca 領、Wernicke 領も病変は軽い。第1例、第6例 (Fig.B) の皮質病巣では明瞭な線維性グリオーゼをみ、第2・第4層に強調傾向をみとめるが、これに対応する白質は他の部位と著変なくびまん性のごく軽度のグリオーゼをみとめるだけである。血管病変を伴う第3例、第5例には白質にびまん性軽度の線維性グリオーゼがみられるが、血管病変は硬化性変化が中心でアミロイド angiopathy を示すものはなかった。病変強度の違う病巣の境界は皮質の谷部に相当することが多いが明瞭な傾向はなく、線維性グリオーゼの明瞭な第1例、第6例では第1層、第3層のグリオーゼの差として表層では比較的境界ははっきりしているが、他の例では

Table 4. Distribution of the Alzheimer's neurofibrillary change in the thalamus and the hypothalamus

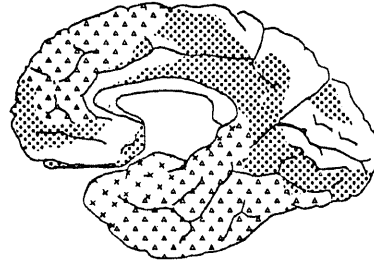
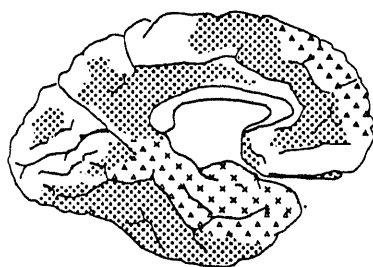
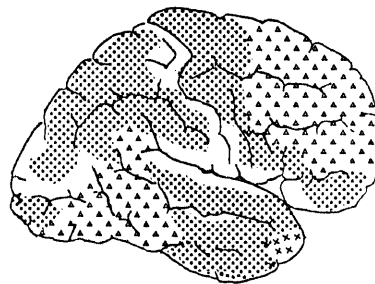
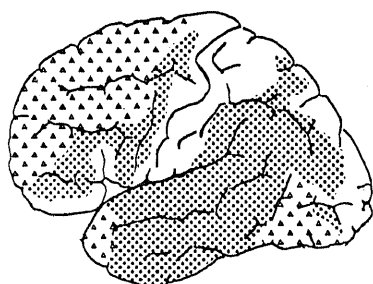
Case	Number	1	2	3	4	5	6
Thalamus							
midline nuclei		+	-	-	+	-	+
medial nuclei	PF CM CU	++	+	+	+	+	++
	others	+	+	-	+	-	+
	n. medialis dorsalis	-	-	-	+	-	+
	n. reticularis	+	+	+	+	+	+
	anterior nuclei	+	+	-	+	-	+
	ventral nuclei	-	-	-	-	-	-
	lateral nuclei	-	+	-	+	-	-
	posterior nuclei	-	-	-	-	-	-
Hypothalamus							
	n. ganglion Mynertii	++	++	++	++	++	++
	n. paraventricularis	-	-	-	-	-	-
	n. tuberales	+	++	+	++	-	+
	n. supraopticus	+	-	-	+	-	-
	n. mamillo-infundibularis	+	+	+	++	+	+

PF n. parafascicularis; CM Centrum medianum; CU n. cucullaris.

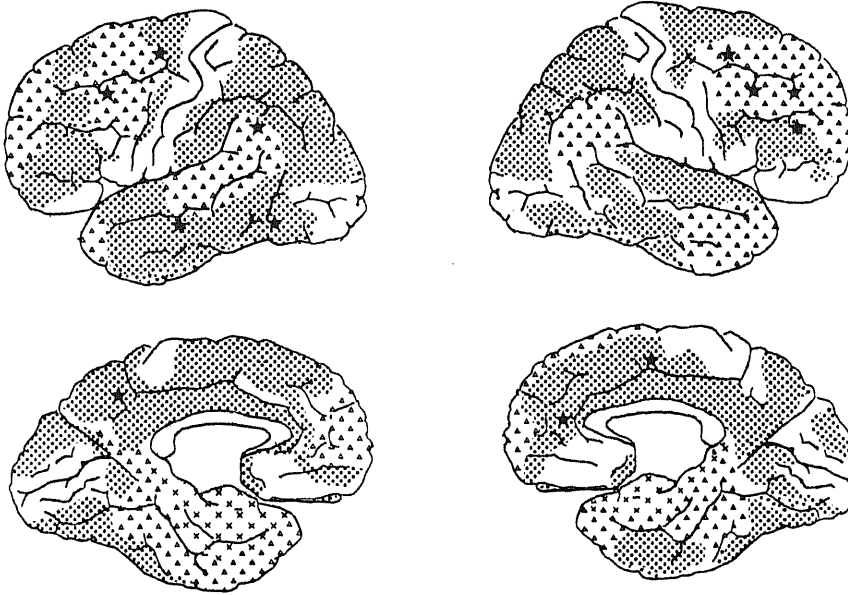
-: free +: slight ++: moderate



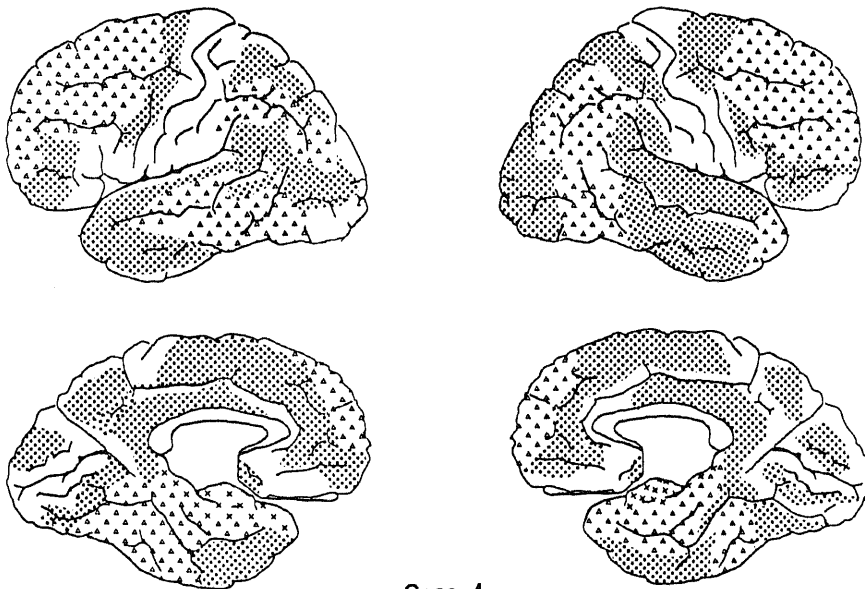
Case 1



Case 2



Case 3



Case 4



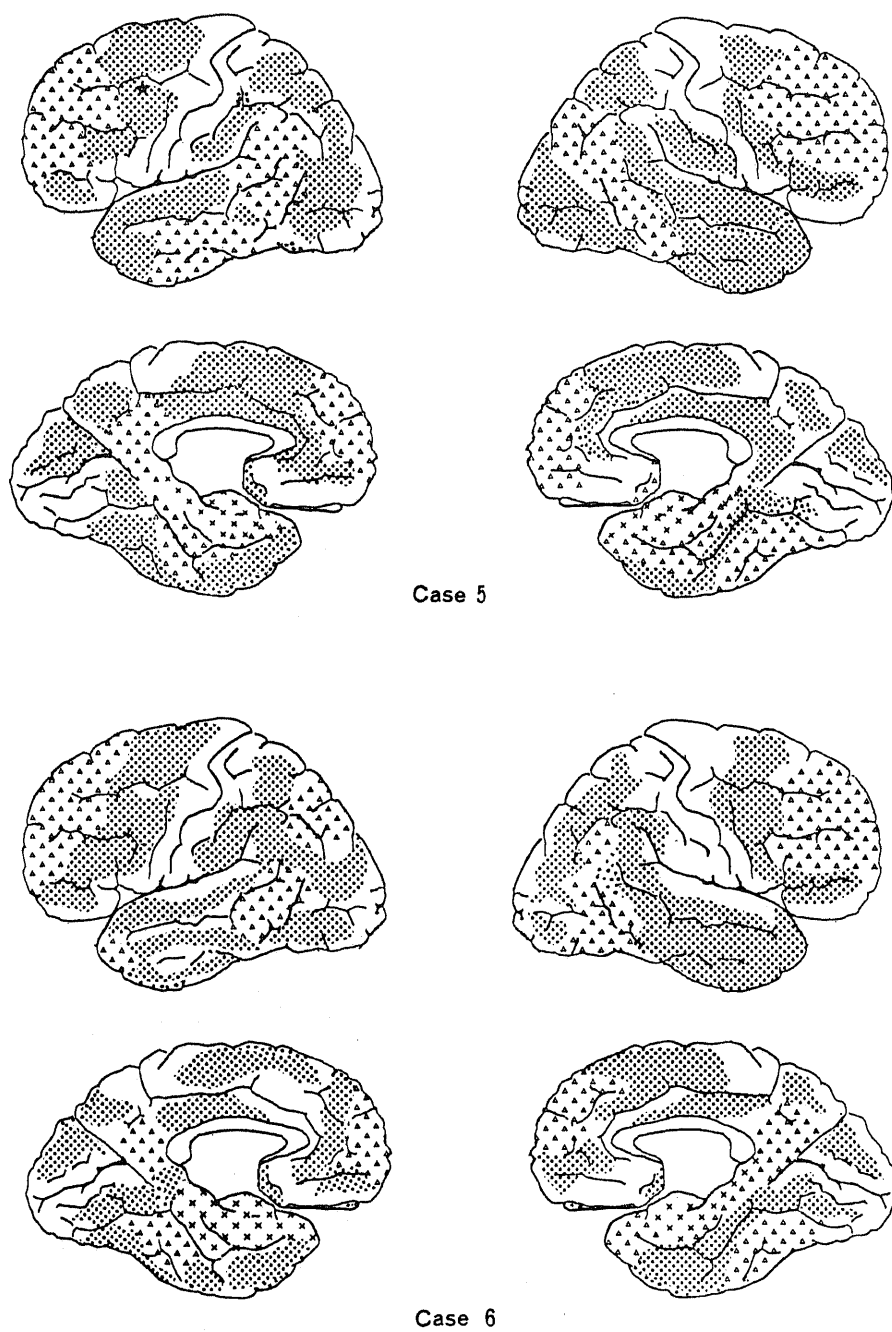
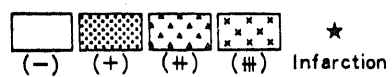


Fig. 1. Distribution of the cerebral degeneration.



(-): rare degeneration  
 (+): slight dege.  
 (#): moderate dege.  
 (##): severe dege.

ほとんど連続的移行で明確に線を描くことは出来ない。第3例、第5例ではFig.1に示すように皮髄境界部及び脳室周囲に比較的新鮮な小軟化巣がみとめられた。

基底核、視床下部：

尾状核部にはアミロイド小体が目立ち、軽度の神経細胞脱落がみられ、淡蒼球部では第3例で血管周囲腔の拡大が目立ち、内節にごく散在性に原線維変化がみとめられた。視床は内側核を中心にリボフスチンの集積が目立つが、細胞脱落、グリオーゼは軽い。原線維変化の出現分布はTable 4に示す通りで、大脳皮質、脳幹神経核に比して頻度は少ないが非特殊核（正中線核群、内側核群、網様体核群）にみられ、また後核群（視床枕）には全く出現していない。視床下部では隆起核、乳頭体漏斗核に原線維変化が強く、またMeynert神経節の中型錐体細胞はほとんど原線維変化を呈していた。中隔核も老人斑が散在し原線維変化が中等度に出現しており、側座核には原線維変化が出現しており尾状核より病変は強かった。

中脳以下：

中脳中心灰白質、橋被蓋束、延髄縫線部、脳室周囲には軽度の線維性グリオーゼがみられた。原線維変化のみられた神経核はTable 5に示したように、Bechterew上中心核（Fig.F）、縫線背核、青斑核、被蓋網様体核、脚間核に傾病性が高い。中脳黒質のMarinesco小体の出現頻度は低く、青斑核の神経細胞は軽度減少し、下オリブ核は軽い色素性萎縮を呈しているがほとんど正常とかわらぬものもあり、第3例、第5例以外はグリオーゼも軽微であった。第3例では橋錐体路、延髄外側毛体部に小軟化巣をみとめた。

小脳ではpurkinje細胞が軽度脱落し、これはfolium深部に強い傾向がみられ、Torpedo、Kaktusが散見された。小脳中継核の歯状核等には原線維変化をみとめず、第3例では歯状核門、第5例では扁桃に不全軟化巣をみとめた。また脊髄に老人斑は見い出されなかった。

## 考 察

### 1. 組織病理学的考察

Blessed<sup>12)</sup>は大脳皮質の各部の標本を作り、その平均老人斑密度と臨床的痴呆スケールとの間に相関を見出し、1視野15個以上の症例で有意に痴呆がみられると報告しており、本研究の病変評価基準はこれを参考にした。

新皮質では細胞脱落、グリオーゼ、皮質構築の乱れは、老人斑密度、原線維変化出現頻度にほぼ相関しているが、海馬では原線維変化出現頻度が細胞脱落の程度をはかるにしのいでおり、これはBall<sup>13)</sup>も指摘するところである。原線維変化を呈した神経細胞の機能に関してScheibelら<sup>14)</sup>はGolgi-Cox変法を用い、dendritic spineの減少と変形を見出し、みごとにその機能面での障害を示している。

肉眼的病変強度と組織学的病変評価との相関は、Seiterbergerら<sup>15)</sup>も指摘するように組織学的病変のひろがりの方が強く、第1例、第6例のように肉眼的に比較的明瞭な葉性萎縮を呈し、線維性グリオーゼの明瞭な例でも組織学的には肉眼所見との不一致が目立つ。第1例、第6例のように線維性グリオーゼの著明な症例も組織学的基本像からAlzheimer病に入れるが(Liebers<sup>16)17)</sup>, Rothschild and Kasanin<sup>18)</sup>, Berlin<sup>19)</sup>,

Table 5. Distribution of the Alzheimer's neurofibrillary change in the brain-stem

Case No.	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k
1	+	—	≡	≡	+	+	+	+	—	≡	≡
2	+	—	≡	≡	≡	≡	+	+	+	+	≡
3	—	—	≡	≡	+	+	+	—	+	+	+
4	+	+	≡	≡	≡	≡	—	+	+	+	≡
5	+	—	≡	≡	+	+	+	+	+	+	≡
6	+	+	≡	≡	≡	+	+	+	+	+	≡

Abbreviations used in the tables. a: magnocellular nucleus of reticular formation of medulla, b: nucleus alae cinereae, c: nucleus centralis superior, d: nucleus dorsalis raphe, e: nucleus reticularis tegmenti, f: nucleus loci caerulei, g: reticular formation of pons, h: substantia nigra, i: nucleus lemnisci lateralis, j: nucleus intercruralis, k: central gray matter of mesencephalon.

—: free +: slight ≡: moderate ≡: prominent

Goodman<sup>20)</sup>, Pick 病<sup>21)</sup>との double disease を考える諸家も多いところである (McMenemy<sup>5)</sup>, Tariska<sup>7)</sup>). ただ第1例, 第6例ともに, 対応する白質のグリオーゼを欠き, また皮質の基本的病変に異ならない以上 Alzheimer 病と考えるべきであろう。

原線維変化の最も著明な海馬系での傾病性は, 原線維変化に関しては, entorhinal cortex > subiculum > H<sub>1</sub> > end-plate > presubiculum > H<sub>2</sub> となり, 同じ錐体細胞にみられる粗大顆粒空胞変性は, subiculum > H<sub>1</sub> > H<sub>2</sub> > end-plate > entorhinal cortex > presubiculum であった (Fig.2 参照). これは Agostini<sup>22)</sup>, Ball<sup>23)</sup> の報告と一致している. 後海馬の変性は前海馬より強く, この現象を Ball<sup>23)</sup> は組織学的 alzheimerization と表現し, 老年痴呆との差異を強調している。

線状体, 視床での原線維変化の分布は Sjögren ら<sup>11)</sup>, Goodman<sup>20)</sup> の報告では病変を欠くとされていたが, Hirano ら<sup>24)</sup> の報告に引続き Ishii<sup>25)</sup>, Ishino<sup>26)</sup> は一部の病変を追加報告しており, 松本ら<sup>27)</sup> は広汎な病巣を報告している. 本研究の対象では, 松本ら<sup>27)</sup> の報告にはほぼ一致するが出現頻度は低く, また視床枕, 内側・外側両膝状体に病変を欠く点は諸家と一致している. 視床下部, 脳幹神経核での原線維変化の分布は Ishii<sup>25)</sup> の報告にはほぼ一致し, 形態学的に globose 型の多い点の特徴に上げられる. 中隔核には老人斑が散見され原線維変化が中等度に出現, 一方側座核では老

人斑はみられず原線維変化が軽度のみられ尾状核の病変より強い. この部の病変は Hirano ら<sup>24)</sup> が総括的に記述しているだけで明確に報告しているものは稀である。

鍍銀による特異的所見に対して, いわゆる副病変として中脳中心灰白質, 橋被蓋, 脳室周辺に軽い線維性グリオーゼをみる. 血管病変を合併している第3例, 第5例では比較的程度が強いものの, 他の例では下オリーブ核の病変は軽微で, これは倉知<sup>28)</sup>が指摘するように諸疾病, 特に Pick 病, 加齢脳で非特異的に病変の出現するこの下オリーブ核が, Alzheimer 病ではまめがれる傾向のみみられることは従来報告に乏しく, 逆に下オリーブ核の病変を強調した Kufs<sup>29)</sup> の報告があるが, この例は諸家が指摘するように今日では Pick 病と考えるべき症例である。

大脳辺縁系に傾病性が最も高いことは諸家の報告と一致している (Sjögren ら<sup>11)</sup>, McMenemy<sup>5)</sup>, Jamada and Mehraein<sup>30)</sup>, Corsellis<sup>31)</sup>, Sourander and Sjögren<sup>6)</sup>). 帯状回の病変に関して限局性萎縮の報告は少なく, ダウン症に合併した報告をみるだけである (Olson and shaw<sup>32)</sup>). Corsellis<sup>31)</sup> はほとんど病変を欠くと報告し, また Jamada ら<sup>30)</sup> は中間部の病巣を報告しているが, 本研究の対象では後帯状回が前帯状回より変性が強く, これは Brun ら<sup>33)</sup> の報告に一致する. しかし島の病変は軽く前島皮質にやや強い点は彼らの報告とは逆である. paraterminal gyrus を中心とする領域が全例で前頭葉眼窩面, 前帯状回より病変の強いことは従来報告にない. この部も大脳辺縁系に属しており, 辺縁系全体に傾病性の高いことが再確認出来る。

大脳辺縁系に次いで変性の強い部は, 前頭葉穹隆面, 側頭葉底部, 頭頂, 後頭葉となる. 前頭葉穹隆面に変性が強いことは諸家の報告が指摘しているが (McMenemy<sup>5)</sup>, Corsellis<sup>34)</sup>, Jervis<sup>35)</sup>), この部の病変の軽い点を強調する報告もある (Brun ら<sup>33)</sup>, 松本<sup>36)</sup>). 側頭葉病変は彼らも指摘する部位であるが, 側頭葉底面から頭頂葉ないしは後頭葉に到る連続した部位を強調する報告 (Delay ら<sup>4)</sup>, Brun ら<sup>33)</sup>), 後頭葉病変の方を強調する報告 (Sjögren ら<sup>11)</sup>, McMenemy<sup>5)</sup>), 側頭・頭頂病変を強調する報告 (松本ら<sup>36)</sup>) などがあり, いずれも限局性の病巣を強調するものはない。

一方, 前中心回, 後中心回, Broca 領, Wernicke 領, 特に鳥距回がほとんど病変をまめがれることは諸家も指摘しているが, 周囲の病巣と対照をなす点を強調する報告は少ない (Delay ら<sup>4)</sup>, Tariska<sup>7)</sup>). わが国の剖検例の集積結果では, 肉眼的所見では, 多くはびまん

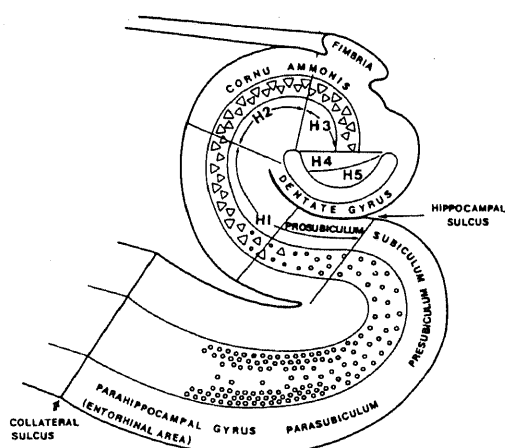


Fig. 2. Micro-anatomy of hippocampal cortex, showing the six "zones" surveyed: end-plate (Rose's H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> and H<sub>5</sub> fields); H<sub>2</sub>; lateral part of H<sub>1</sub> (Sommer sector); medial H<sub>1</sub> and subiculum; presubiculum; entorhinal area

性萎縮であるが、51 例中 29 例に萎縮の強調部位がみとめられ、内訳は前頭 7 例、前頭・頭頂 6 例、前頭・側頭 8 例、前頭・後頭 2 例、前頭・頭頂・側頭 2 例、頭頂・側頭 3 例、側頭 1 例となっている (新福ら<sup>37)</sup>。

## 2. 臨床病理学的考察

本研究の対象症例は、発病年齢、罹病期間ともに諸家の報告にほぼ一致し、その臨床経過は第 3 例で大脳果症状が比較的不鮮明で要素的神経障害が早期から目立った以外、諸家の対象と同様の経過を辿っている (Sjögren ら<sup>11)</sup>, Jervis<sup>38)</sup>, Delay<sup>4)</sup>, Sim ら<sup>39)</sup>, Lauter<sup>40)</sup>。すなわち記憶記憶力障害に引続き、複合機能 (Luria<sup>41)</sup>) の障害として失行、失認を中心としこれに失語症状が加味された果症状が目立ち出し、特に視空間障害は著明で、この間要素的神経障害として姿勢、筋緊張異常が出現して来ている。Alzheimer 病の病期分類は Grünthal<sup>42)</sup> や Sjögren ら<sup>11)</sup> が整理しており Delay<sup>4)</sup> は臨床経過を以下のように 3 期にわけている。すなわち

i) 初期: 進行性の全健忘と空間失見当が中心症状で、精神運動活動の緩徐化が目立ち、時に挿間性幻覚妄想状態を示す。

ii) 盛期: 著明な痴呆、記憶・見当識障害、果症状よりなる病像が完成し、基本的及び高次知的機能が等しく障害され、感覚失語、反響言語、語間代、著明な観念失行、着衣失行、構成失行、視覚失認、身体失認などの果症状がみられる。無為と時に精神運動性不穩を呈するが、病識ないし病感是比较的後まで保たれ、筋緊張亢進が始まる。

iii) 末期: 各症状の区別検出が困難となり、重篤な痴呆像で緘黙傾向が増強するが、時にジャルゴン失語の断片がうかがわれる。錐体外路症状が著明となり、時にてんかん発作が出現し植物状態で死に至る。

大脳辺縁系が記憶と情動面で重要な役割を占めていることはひろく知られており、初期からの記憶記憶力障害にこの部の病変が関与していることは諸家も指摘している。Gascon and Gilles<sup>43)</sup> は壊死性脳炎で大脳辺縁系が選択的に損傷を受けていた症例が、末期まで作話症を伴った健忘症状に Klüver-Bucy 症状群<sup>44)</sup>に類似した障害を呈したことを観察し、これを "Limbic dementia" と称することを提唱している。疾病末期まで Alzheimer 病でしばしばみられる行為面での常同症は iterative Beschäftigungsunruhe (Kleist<sup>45)</sup>) として注目されており、Klüver-Bucy 症状群との関連が言及されている。Pilleri<sup>46)</sup> は Alzheimer 病において比較的明瞭な形で Klüver-Bucy 症状群を呈した症例を検討し、責任病巣として

側頭葉の病巣 (側頭葉から頭頂葉への連続病巣) の関与を上げ、彼自身典型的 Klüver-Bucy 症状群が Alzheimer 病に出現することは稀であると述べている。また本症状群が側頭葉極部を中心に葉性萎縮の著明な Pick 病に出現しやすいことは諸家も指摘しており (Klages<sup>47)</sup>, 原<sup>48,49)</sup>, Pilleri<sup>50)</sup>, Delay<sup>4)</sup> は Alzheimer 病で bulimia の出現頻度の低いことを注目している。いずれも Alzheimer 病においては大脳辺縁系の選択的変性ではなく、他の新皮質の変性を伴っており、先の Delay<sup>4)</sup> の病期分類にも示めされたように、個々の症状の境界の不鮮明さが特徴といえる。

前帯状回は前頭葉との連絡が強く、その病変が情緒、社会生活に強い障害を生じ認知面での障害は比較的軽微であり、後帯状回は側頭、頭頂葉と連絡し、認知面での障害に関与すると言われている (Ward<sup>51)</sup>, 加藤<sup>52)</sup>, Russell<sup>53)</sup>。Brun ら<sup>33)</sup> は自検例で前帯状回が後帯状回より変性が軽微で、前頭葉の変性が比較的軽い点に、Alzheimer 病における礼容の維持と表面的人格の保持を求めているが、彼らの症例中には前頭葉病変の強い症例もあり、また本研究の対象では前頭葉病変が強いことから直ちにはこれを支持しがたいが、後帯状回の病変が認知面の障害に関与していることは、頭頂葉病変の軽微な症例などで十分推察される。

疾病末期には疎通性もつかないが、視力、聴力に目立った障害はみられず、また要素的運動機能は末期まで保たれればしばしば多動徘徊が目立ったりしている。これらは新皮質の一次投射領の病変が軽微であることと対応し、前述の病変の強い第 2 次、第 3 次皮質領 (Luria<sup>41)</sup>) と対照をなしており、新皮質における機能面、発生学的な面から傾病性の違いが指摘出来る。

視空間障害が初期からみられ、引続き非言語性認知、行為面での障害が種々の強弱を持って出現し、言語面での障害は全般的な一般障害、いわゆる痴呆との区別が困難な点が少なくなく超皮質性障害であることは諸家も指摘している (Goodman<sup>20)</sup>, Klages<sup>47)</sup>, Sim ら<sup>39)</sup>。個々の症例の果症状が比較的明瞭なものでその症状との対応から、松本ら<sup>34)</sup> は頭頂・側頭障害とその病巣が古い点で一致すると述べているが、病巣の新旧判断の基準が不明確であり、また本研究の対象ではむしろ前述の諸家の報告のように前頭葉病変も強く、臨床症状の発現と病巣の新旧を直接対応させるには決め手を欠くが、変性の強い部と出現する臨床症状とはほぼ対応している。

経過中に出現して来る要素的神経症状に筋緊張の亢進があり、これは振戦を伴うことが稀であり不安定歩行を呈する。Sjögren ら<sup>11)</sup> 以後 Mimegang と記載され

ているこの症状は表情の乏しさを伴ってパーキンソン症状群に類似するが、病理学的に十分説明出来るだけの黒質の変性を欠き、Rothschild ら<sup>18)</sup>はその責任病巣を尾状核に求めるが、この部に著明な萎縮を伴うことの多い Pick 病で(v. Bagh<sup>54)</sup>, Akelaitis<sup>55)</sup>)Mimegang の出現はごく稀であり(Klages<sup>47)</sup>), Sjögren ら<sup>11)</sup>は前頭葉性障害と考え、Pearcy<sup>60)</sup>は核上性錐体外路性運動障害と表現している。いずれも動脈硬化性パーキンソン病における線状体病変より軽微であり、第3例ではこの例だけに振戦が比較的明瞭であり、線状体損傷に皮質病巣の組合わせで出現すると考える方が抵抗が少ない。

第6例で著明にみられた語間代に関して、Sjögren ら<sup>11)</sup>は Alzheimer 病特有のものであるとしているが、老年痴呆、脳血管障害にも出現することが知られており(Delay ら<sup>4)</sup>)。その責任病巣を尾状核に求めているが Pick 病で語間代の出現することは稀であり(Klages<sup>47)</sup>)、皮質病巣との相関ないしはより皮質病巣の方に重点がおかれると考えられる。

第1例にみられた経過中に出現して来た痙攣発作は Sjögren ら<sup>11)</sup>は18例中4例に、Swain<sup>57)</sup>は10例中4例に観察しており、発作型は全汎性痙攣発作とされている。一方 Jacob<sup>58)</sup>はミオクロニーを観察し、Faden<sup>59)</sup>も同様の報告をしている。松本ら<sup>60)</sup>は脳波の継時的観察から Alzheimer 病の皮質変性過程に新旧があり、その病巣移行に従って発作波(棘波)が出現していると断定している。近時実験でてんかんの Kindling に関する知見から大脳辺縁系にそのてんかん源性獲得の傾病性が最も高いことが知られており(Goddard ら<sup>61)</sup>)、Alzheimer 病では大脳辺縁系が全体にわたり変性し、特に扁桃核、海馬に著明であり、一方 Pick 病において痙攣発作の出現は極めて稀で、その病巣分布の差異から大脳辺縁系の変性が痙攣発作出現に関与していることが強く推測される。

### 3. 疾病概念及び病因

病因は古くから論議されているところで、臨床症状に対応する側頭、頭頂領域は water-shed zone に相当し、循環障害説も立てられているが、Gustafson ら<sup>62)</sup>の一連の報告はこの部の  $\gamma$ -CBF の低下は原因というより変性萎縮の結果であると結論している。

大脳皮質の辺縁系に最も傾病性が高く、次いで新皮質の第2次、第3次領域に変性の強いことは、変性に発生学的、機能的傾病性の違いが指摘出来る。視床では機能的な非特殊核及び前頭葉、辺縁系との連絡のみられる正中線核群、内側核群(nucl. parafacicularis 中心正中核, nucl. cucullaris)、網様核、前核に傾病

性が高く、発生学的に最も新しい視床枕には病変を欠いている。諸家の報告に見られるように Alzheimer 病では疾病初期から脳波の徐波化が見られ、これの責任病巣を視床病変に求める報告もある(松本ら<sup>27)</sup>)。脳幹神経核の原線維変化傾病性は Ishii<sup>25)</sup>の指摘以来、モノアミン含有ニューロンの分布との一致が注目されているが、中隔核もドーパミン含量の多い部位として知られており看過出来ない部位である。Berger ら<sup>63)</sup>は前頭葉に頭頂葉より多量のカテコールアミン終末の存在することを確認し、Alzheimer 病でその変形と減少を報告しており、また Guard ら<sup>64)</sup>はプロベネシッド投与により脳脊髄液の動態を測り、Alzheimer 病では H.V.A., 5 H. I. A. A. の更新速度の低下がみられるが、Pick 病ではほとんど変化のないことを示している。

さて Lauter<sup>65)</sup>は発病年齢が高令になるにしたがって臨床症状の鮮明度の低下を指摘し、その変性パターンに加齢の影響があるとの推測をしている。Alzheimer 病と老年痴呆との異同は現在も論議のたえないところで、Alzheimer 病では初期から巣症状の目立つ点が老年痴呆との鑑別点とされているが、病理学的に老年痴呆と確診されても同様に巣症状の著明な症例も知られるようになり、Albert ら<sup>66)</sup>、Lauter<sup>65)</sup>は両者は疾病学的に同一過程であり、両者の間には発病年齢と進行速度の上で量的な差はあっても神経病理学的にも臨床症状から見ても連続的移行であるとしている。Ajuriaguerra ら<sup>67)</sup>はこの立場から、健忘症状群から失認、先行、失語症状群、さらに種々の常同症や、原始反射、筋緊張異常などのいわゆる「前頭葉」症状が加わって定型的 Alzheimer 病の病像に移行する過程を“alzheimerization”と呼んでいる。

一方 Sjögren and Sourander<sup>6)</sup>は Alzheimer 病では 50～69 歳の群でも大脳辺縁系や側頭葉に原線維変化が強いばかりでなく、前頭葉や後頭葉にもかなり見出される。ところが老年痴呆では 80～99 歳の高令群でも全体に少なく、特に前頭や後頭皮質にはきわめて少ない。このことから老年痴呆群の「初老期型」とする考えに反対している。ちなみに McMenemy<sup>68)</sup>が提唱して以来病変を定量的に判断して Alzheimer 病と老年痴呆とを区別しており、Blessed ら<sup>12)</sup>の仕事もこれを裏づけている。今日一般的には Alzheimer 病は初老期またはそれ以後に発病し、かなり急速に進行し痴呆に陥るが、それに特有な巣症状が加わり老年痴呆とは明らかに区別できる特異な臨床症状を呈し、神経病理学的には老年痴呆と同質の病変、すなわちいわゆる老人変化(老人斑、Alzheimer 原線維変化、顆粒空胞

変性など)が豊富に証明されびまん性の大脳萎縮(時に比較的限局している)を呈する疾患であるとするのが妥当のようである。

Alzheimer 病の遺伝学的研究では、家族性出現例の研究から(Essen-Möller<sup>69</sup>), Lauter<sup>70</sup>), Feldman<sup>71</sup>)、常染色体優性遺伝とする考えがあるが、双生児研究から不一致例も報告されており(Davison and Robertson<sup>72</sup>), Hunter<sup>73</sup>)、散発性 Alzheimer 病に関しては多因子説をとる考えがある(Sjögren ら<sup>11</sup>), Larsson ら<sup>74</sup>), Pratt<sup>75</sup>)。Larsson ら<sup>74</sup>)は老年痴呆に関する研究の中で、家系内に Alzheimer 病、Pick 病が1例も出現していないことから、老年痴呆と Alzheimer 病とが遺伝学的に異なったものであるとの考えを述べている。

De Boni and Crapper<sup>76</sup>)は57歳の散発性 Alzheimer 病の脳組織から水性抽出物を調整し、これをヒト胎児大脳皮質の組織培養に添加し、皮質ニューロンに約16日潜伏期間をおいて異常な対を成したラセン状のフィラメントを出現させた。また家族性 Alzheimer 病のサルへの伝播が試みられ成功したとの報告がある(Traub ら<sup>77</sup>)。もっとも出現した病変は海綿状態であり、散発性 Alzheimer 病の伝播実験は今のところ不成功に終わっている。

Alzheimer 病の大脳皮質では、コリンアセチルトランスフェラーゼが各所で90%も減少しているとの報告がある(Davies ら<sup>78</sup>)。一方ムスカリン型アセチルコリン受容体は正常と変わらないとの知見も与えられており(Davies ら<sup>79</sup>)。ヒト大脳皮質にあるコリン作動性ニューロンの機能も量もわかっていない。

Ishii ら<sup>80</sup>)は老人斑形成因子に免疫機構の関与を示唆しており、老人斑を欠く症例(Constantinidis ら<sup>81</sup>)の報告や、原線維変化が他の疾患で見い出されることも知られており(McMenemy<sup>82</sup>), Hirano ら<sup>9</sup>)、病因的に多因子を考える必要性が指摘出来る。

## 結 論

6例の Alzheimer 病の臨床神経病理学的検索を行い、大脳病変の topography と基底核及び脳幹の神経核の Alzheimer 神経原線維変化の傾病性を検討した。

大脳では辺縁系全体に傾病性が最も高く、後帯状回、paraterminal gyrus にも変性が強かった。新皮質では前頭葉穹隆面、側頭葉底部に変性が強く、一次投射領の病変は軽微であった。中隔核の変性が強く、側座核にも変性がみられた。視床では非特殊核に原線維変化の傾病性が高く、視床枕には病変を欠く。脳幹の神経核ではモノアミン作動性ニューロンに傾病性が高か

った。

臨床症状はこの大脳変性パターンによく対応しており、記憶障害、情緒、人格変化及び Klüver-Bucy 症候群のいくつかは辺縁系の病巣に対応している。側頭-頭頂-後頭の連合領の皮質病変は全例でみられた失認、失行、失語に呼応していた。上記の変性パターンから Alzheimer 病の疾病概念に論及し、病因について最近の知見にも言及した。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲をいただいた山口成良教授に謝意を表します。なお協同研究者の金沢大学医学部神経精神医学教室の伊崎公徳助教授、倉知正佳講師、松原六郎医学士、小林克治医学士、池田輝男文部技官ならびに富山医科大学医学部神経精神医学教室の中村一郎助教授の御協力に感謝致します。

## 文 献

- 1) Alzheimer, A.: Über ein eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. Zbl. Nervenheilk. Psychiat., 30, 177-179 (1907).
- 2) Alzheimer, A.: Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. Z. Ges. Neurol. Psychiat., 4, 356-385 (1911).
- 3) Kraepelin, E.: Lehrbuch der Psychiatrie, 8 aufl., J. Ambrosius, Bath, Leipzig, 1922.
- 4) Delay, J. et Brion, S.: Les Démence Tardives, Masson et Cie, Paris, 1962.
- 5) McMenemy, W. H.: The dementia and the progressive disease of the basal ganglia, p520-580. In W. Blackwood et al. (ed.), Greenfield's neuropathology, 2d ed. E. Arnold, London, 1963.
- 6) Sourander, P. and Sjögren, H.: The Concept of Alzheimer's disease and its clinical implications, p11-36. In G. E. W. Wolstenholme & M. O'Connor (ed.), Alzheimer's disease and related conditions, J. A. Churchill, London, 1970.
- 7) Tariska, I.: Circumscribed cerebral atrophy in Alzheimer's disease, p51-74. In G. E. W. Wolstenholme & M. O'Connor (ed.), Alzheimer's disease and related conditions, J. A. Churchill, London, 1970.
- 8) Corsellis, J. A. N.: Aging and the dementias, p798-848. In W. Blackwood & J. A. N. Corsellis (ed.), Greenfield's neuropathology, 3d ed. E. Arnold, London, 1976.

- 9) Hirano, A., Malamad, N. & Kurland, L. T. : Parkinson-Dementia Complex, an endemic disease on the Island of Guam ; 2. Pathological features. *Brain*, **84**, 662-679 (1961).
- 10) Hirano, A. & Zimmerman, H. M. : Silver impregnation of nerve cells and fibers in celloidin sections. *Arch. Neurol.*, **6**, 114-122 (1962).
- 11) Sjögren, T., Sjögren, H. & Lindgren, A. : Morbus Alzheimer and morbus Pick. *Acta Psychiat. Neurol. Scand.*, Suppl. 82, (1952).
- 12) Blessed, G., Tomlinson, B. E. & Roth, M. : The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Brit. J. Psychiat.*, **114**, 797-811 (1968).
- 13) Ball, M. J. : Neuronal loss, neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in the hippocampus with aging and dementia. *Acta Neuropathol. (Berl)*, **37**, 111-118 (1977).
- 14) Scheibel, A. B. & Tomiyasu, U. : Dendritic sprouting in Alzheimer's presenile dementia. *Exp. Neurol.*, **60**, 1-8 (1978).
- 15) Seiterberger, F. & Jellinger, K. : Umschriebene Grosshirnatrophie bei Alzheimerscher Krankheit. *Dtsch. Z. Nervenheilk.*, **178**, 365-379 (1958).
- 16) Liebers, M. : Alzheimerscher Krankheit mit Pickscher atrophie der Parieto-Occipitallappen. *Arch. Psychiat.*, **100**, 100-110 (1933).
- 17) Liebers, M. : Alzheimerscher Krankheit mit Pickscher Atrophie der Stirnlappen. *Arch. Psychiat.*, **109**, 363-370 (1939).
- 18) Rothschild, D. & Kasanin, J. : Clinicopathological study of Alzheimer's disease. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **36**, 293-321 (1936).
- 19) Berlin, L. : Presenile sclerosis (Alzheimer's disease) with features resembling Pick's disease. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **61**, 369-384 (1949).
- 20) Goodman, L. : Alzheimer's disease ; A clinico-pathological analysis of twenty-three cases with a theory on pathogenesis. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **117**, 97-130 (1953).
- 21) Pick, A. : Über einem weiteren Symptomenkomplex im Rahmen der Dementia senilis, bedingt durch umschriebene stärkere Hirnatrophie (gemischte Apraxie). *Mntschr. Psychiat. Neurol.*, **19**, 97-108 (1906).
- 22) Agostini, L. : La dégénérescence d'Alzheimer dans les cellules nerveuses de l'allocortex. *Psychiat. Neurol.*, **136**, 1-17 (1958).
- 23) Ball, M. J. : Topographic distribution of neurofibrillary tangles and granulovacuolar degeneration in hippocampal cortex of aging and demented patients ; A quantitative study. *Acta Neuropathol. (Berl)*, **42**, 73-80 (1978).
- 24) Hirano, A. & Zimmerman, H. M. : Alzheimer's neurofibrillary changes ; A topographic study. *Arch. Neurol.*, **7**, 227-242 (1962).
- 25) Ishii, T. : Distribution of Alzheimer's neurofibrillary changes in the brain stem and hypothalamus of senile dementia. *Acta Neuropathol. (Berl)*, **6**, 181-187 (1966).
- 26) Ishino, H. & Otsuki, S. : Frequency of Alzheimer's neurofibrillary tangles in the basal ganglia and brain-stem in Alzheimer's disease, senile dementia and the aged. *Folia psychiat. Neurol. Jpn.*, **29**, 279-287 (1975).
- 27) 松本秀夫・松元寛仁 : Alzheimer 病と Pick 病における脳波像の変遷とその病理学的背景, Ⅲ 病理所見と脳波像の対応. *神経進歩*, **23**, 1237-1246 (1979).
- 28) 倉知正佳 : 下オリブ核の傾病性について. *精神経誌*, **76**, 71-101 (1974).
- 29) Kufs, K. : Über eine Frühform der Alzheimerschen Krankheit mit Olivensklerose und hochgradiger Atrophie der Stammganglien. *Arch. Psychiat.*, **107**, 431-442 (1939).
- 30) Jamada, M. & Mehraein, P. : Verteilungsmuster der senilen Veränderungen im Gehirn. *Arch. Psychiat. Neurol.*, **211**, 308-324 (1968).
- 31) Corsellis, J. A. N. : The limbic areas in Alzheimer's disease and in other conditions associated with dementia, p37-55. In G. E. W. Wolstenholme & M. O'Connor (ed.), *Alzheimer's disease and related conditions*, J. A. Churchill, London, 1970.
- 32) Olson, M. & Shaw, C. M. : Presenile dementia and Alzheimer's disease in mongolism. *Brain*, **92**, 147-156 (1969).
- 33) Brun, A. & Gustafson, L. : Distribution of cerebral degeneration in Alzheimer's disease. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, **223**, 15-33 (1976).

- 34) Corsellis, J. A. N. : The pathology of dementia. *Brit. J. Hosp. Med.*, **38**, 695 - 702 (1969).
- 35) Jervis, G. A. : Alzheimer's disease, p1385 - 1396. *In* J. Minckler (ed.), *Pathology of the nervous system*, vol. 2, McGraw Hill Company, New York, 1971.
- 36) 松本秀夫・松元寛仁 : 初老期痴呆の巢症状. *臨床精神医学*, **5**, 341 - 352 (1976).
- 37) 新福尚武・杉田多喜男・長山恵一 : わが国の初老期痴呆について. *日本医事新報*, No2844, 43 - 55 (1978).
- 38) Jervis, G. A. : The presenile dementia, p262 - 288. *In* O. J. Kaplan (ed.), *Mental disorder in later life*, Stanford Univ. Press, Stanford, Calif., 1956.
- 39) Sim, M. & Sussman, I. : Alzheimer's disease ; Its natural history and differential diagnosis. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **135**, 489 - 499 (1969).
- 40) Lauter, H. : Zur Klinik und Psychopathologie der Alzheimerschen Krankheit. *Psychiat. Clin.*, **1**, 85 - 108 (1968).
- 41) Luria, A. R. : The working brain ; An introduction to neuropsychology. The Penguin Press, London, 1973.
- 42) Grünthal, E. : Über die Alzheimersche Krankheit ; Eine histopathologische-klinische Studie. *Z. Ges. Neurol. Psychiat.*, **19**, 128 - 157 (1926).
- 43) Gascon, G. G. & Gilles, F. : Limbic dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **36**, 421 - 430 (1973).
- 44) Klüver, H. & Bucy, P. C. : Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **42**, 979 - 1000 (1939).
- 45) Kleist, K. : *Gehirnpathologie*, J. Ambrosius, Barth, Leipzig, 1934.
- 46) Pilleri, G. : The Klüver-Bucy syndrome in man ; A clinicoanatomical contribution to the function of the medial temporal lobe structures. *Psychiat. Neurol. (Basel)*, **152**, 65 - 103 (1966).
- 47) Klages, W. : Zur psychopathologie der Pick'schen und Alzheimer'schen Krankheit. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, **191**, 508 - 522 (1954).
- 48) 原俊夫・岡田万之助・林和幸 : Alzheimer 病および Pick 病の臨床鑑別. *精神医学*, **1**, 225 - 234 (1959).
- 49) 原俊夫 : 初老期痴呆. *臨床精神医学*, **2**, 463 - 474 (1973).
- 50) Pilleri, G. : Orale Einstellung nach Art des Klüver-Bucy Syndroms bei hirnatrophischen Prozessen. *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.*, **87**, 286 - 298 (1961).
- 51) Ward, A. A. : The anterior cingulate gyrus and personality, p438 - 445. *In* Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., vol. 27, The frontal lobe. The William & Wilkins Company, Baltimore, 1948.
- 52) 加藤雄司 : 前部帯回切除術 (anterior cinglectomy) に関する研究. *精神経誌*, **61**, 707 - 723 (1959).
- 53) Russell, G. V. : Interrelationships within the limbic and centrencephalic system. *In* D. F. Sheer (ed.), *Electrical stimulation of brain*, Univ. of Texas Press, Texas, 1961.
- 54) von Bagh, K. : Über anatomische Befunde bei 30 Fällen von systematischer Atrophie der Grosshirnrinde (Pick'sche Krankheit) mit besonderer Berücksichtigung der Stammganglien und der langen absteigenden Leitungsbahn. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, **114**, 68 - 70 (1941).
- 55) Akelaitis, A. J. : Atrophy of basel ganglia in Pick's disease ; Clinicopathologic study. *Arch. Neurol. Psychiat.*, **51**, 27 - 34 (1944).
- 56) Percy, J. : The extrapyramidal disorder of Alzheimer's disease. *Europ. Neurol.*, **12**, 94 - 103 (1974).
- 57) Swain, J. M. : Electroencephalographic abnormalities in presenile atrophy. *Neurology*, **9**, 722 - 727 (1959).
- 58) Jacob, H. : Muscular twitching in Alzheimer's disease, p75 - 94. *In* G. E. W. Wolsstenholme & M. O'Connor (ed.), *Alzheimer's disease and related conditions*, J. A. Churchill, London, 1970.
- 59) Faden, A. I. MAJ. & Townsend, J. J. : Myoclonus in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.*, **33**, 278 - 280 (1976).
- 60) 松本寛仁・松本秀夫 : Alzheimer 病と Pick 病における脳波像の変遷とその病理学的背景, IV局在性お



よび発作性脳波異常と大脳萎縮. 神経進歩, **24**, 191 - 201 (1980).

61) **Goddard, G. V., McIntype, D. C. & Leech, C. K.** : A permanent change in brain function resulting from electrical stimulation. *Exp. Neurol.*, **25**, 295-330 (1969).

62) **Gustafson, L. & Hagberg, B.** : Dementia with onset in the presenile period ; A cross-sectional study. *Acta Psychiat. Scand.*, Suppl. **257**, (1975).

63) **Berger, B., Escourolle, R. et Moyne, M. A.** : Axones catécholaminergiques du cortex cérébral humain. *Rev. Neurol.*, **132**, 183-194 (1976).

64) **Guard, O., Renaud, B. et Chazot, G.** : Métabolisme cérébral de la dopamine et de la sérotonine au cours des maladies d'Alzheimer et de Pick ; Etude dynamique par le test au probénécide. *Encephale*, **4**, 293-303 (1976).

65) **Lauter, H.** : Über Spätformen der Alzheimerschen Krankheit und ihre Beziehung zur senilen Demenz. *Psychiat. Clin.*, **3**, 169-189 (1970).

66) **Albert, E. & Gehard, L.** : Korrelation zwischen klinischen Herdstörungen und pathologisch-anatomischen Befund bei der senilen Demenz und der Alzheimerschen Krankheit. *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, **33**, 37-45 (1965).

67) **Ajuriaguerra, J. de, Muller, M. et Tissot, R.** : A propos de quelque problèmes posés par l'apraxie dans les démences. *Encephale*, **49**, 375-401 (1960).

68) **McMenemy, W. H.** : Alzheimer's disease ; A report of six cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **3**, 211-240 (1940).

69) **Essen-Möller, E.** : A family with Alzheimer's disease. *Acta Psychiat. Neurol. Scand.*, **21**, 223-244 (1946).

70) **Lauter, H.** : Genealogische Erhebungen in einer Familie mit Alzheimerscher Krankheit. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, **202**, 126 (1961).

71) **Feldman, R. G., Chandler, K. A., Levy, L. L. & Glaser, G. H.** : Familial Alzheimer's disease. *Neurology*, **13**, 811-825 (1963).

72) **Davidson, E. A. & Robertson, E. E.** : Alzheimer's disease with acne rosacea in one identical twins. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*,

**18**, 72-77 (1955).

73) **Hunter, R., Dayan, A. D. & Wilson J.** : Alzheimer's disease in one monozygotic twin. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **35**, 707-710 (1972).

74) **Larsson, T., Sjögren, T. & Jacobson, G.** : Senile dementia ; A clinical, sociomedical and genetic study. *Acta Psychiat. Scand.*, Suppl. **167** (1963).

75) **Pratt, R. T. C.** : The genetics of Alzheimer's disease, p137-144. In G. E. W. Wolstenholme & M. O'Connor (ed.), *Alzheimer's disease and related conditions*, J. A. Churchill, London, 1970.

76) **De Boni, U. & Crapper, D. R.** : Paired helical filaments of the Alzheimer type in cultured neurons. *Nature*, **271**, 566-568 (1978).

77) **Traub, R., Gajdusek, D. C. & Gibbs, C. J. Jr.** : Transmissible virus dementia ; The relation of transmissible spongiform encephalopathy to Creutzfeldt-Jakob disease, p91-172. In W. Lynn Smith & M. Kinsborne (ed.), *Aging and dementia*, Spectrum Publication Inc., New York, 1977.

78) **Davis, P. & Maloney, A. J. R.** : Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet*, II, 1403 (1976).

79) **Davies, P. & Andrew, H. V.** : Regional distribution of muscarinic acetylcholine receptor in normal and Alzheimer's-type dementia brains. *Brain Res.*, **138**, 385-392, (1977).

80) **Ishii, T. & Haga, S.** : Immuno-electron microscopic localization of immunoglobulins in amyloid fibrils of senile plaque. *Acta Neuropathol. (Berl)*, **36**, 243-249 (1976).

81) **Constantinidis, J. et Tissot, R.** : Lésion neurofibrillaires d'Alzheimer généralisées sans plaque seniles. *Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.*, **100**, 117-130 (1967).

82) **McMenemy, W. H.** : Alzheimer's disease ; Problems concerning its concept and nature. *Acta Neurol. Scand.*, **39**, 369-380 (1963).

#### Figure

Fig. A; Section from the superior frontal lobe, showing great abundance of senile plaques. (Case 1.

Bodian stain;  $\times 50$ )

Fig. B; Section from the inferior parietal lobe, showing a conspicuous fibrous gliosis of the cortex. (Case 6. Holzer stain;  $\times 50$ )

Fig. C; Section from the Sommer's sector. Almost all neurones show Alzheimer's neurofibrillary changes. (Case 4. Bodian stain;  $\times 200$ )

Fig. D; Higher magnification of the neurone with Alzheimer's neurofibrillary change in Fig. C

(arrow). ( $\times 500$ )

Fig. E; Pyramidal nerve cells in the Sommer's sector show granulovacuolar degeneration. Arrow indicates a Hirano's body. (Case 5. Hematoxylin-Eosin stain;  $\times 500$ )

Fig. F; Neurone in the nucl. centralis superior is completely replaced by abnormal fibrillary tangles, "tombstone of dead neurone". (Case 2. Bodian stain;  $\times 500$ )

**Clinico-Pathological Study of Alzheimer's Disease: Distributions of Cerebral Degeneration and Alzheimer's Neurofibrillary Changes in the Basal Ganglia and Brain-Stem** Takahisa Koizumi, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920, Japan. *J. Jusen Med. Soc.*, **89**, 740—759 (1980).

**Abstract** Six cases of Alzheimer's disease were studied in detail from a clinical and neuropathological point of view. The degenerative process was mapped with regard to regional variations in the intensity, extent and consistency of focal accentuations. The distributions of a Alzheimer's neurofibrillary change in the basal ganglia and the brain-stem was also studied.

The degeneration was constantly found to be most pronounced in certain areas: a total limbic system was degenerated, especially maximal cortical degeneration occurred in the hippocampus and the amygdala, and in the lateral hemisphere, consistently the basal part of temporal lobe within a field expanding from the posterior inferior temporal areas to the adjoining portions of the parieto-occipital lobes. The lateral surface of the frontal area was also severely degenerated. In addition, the posterior cingulate gyrus and paraterminal gyrus were severely involved. On the other hand, primary projection areas were notably and consistently spared or less involved.

The septal nucleus was severely degenerated and the accumbens nucleus more involved than the caudate nucleus. Non-specific projection areas of the thalamus were much more severely involved than the specific projecting areas. The distribution of the neurofibrillary change showed a marked predilection to a certain group of nuclei such as nucleus dorsalis raphe, nucleus centralis superior Bechterew and nucleus ganglion of Mynertii. This distribution had a striking similarity to that of monoamine containing nerve cells as before mentioned.

The clinical symptoms correlated well with this pattern of cerebral degeneration. The groups of symptoms such as memory dysfunction, emotional and personality alterations, and some symptoms of the Klüver-Bucy syndrome were referable to the limbic lesions. The cortical lesions of the temporo-parieto-occipital association cortex correlated with the symptoms of agnosia, apraxia and aphasia which were recorded in all cases. The pattern described might be related to ontogenic features, and the tendency to focalization to the age of disease onset.

The recent finding in the field of chemical substances and the transmission were mentioned.

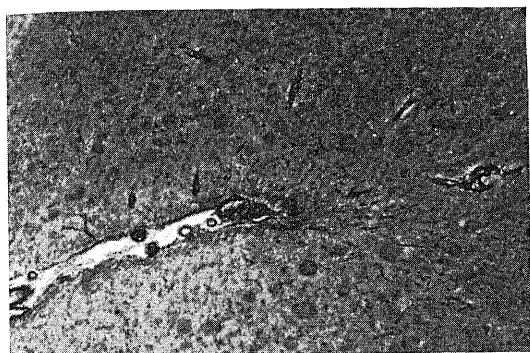


Fig. A

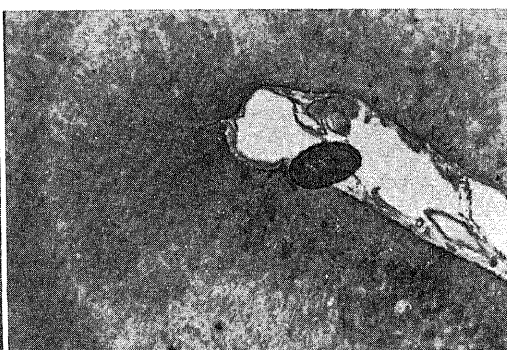


Fig. B

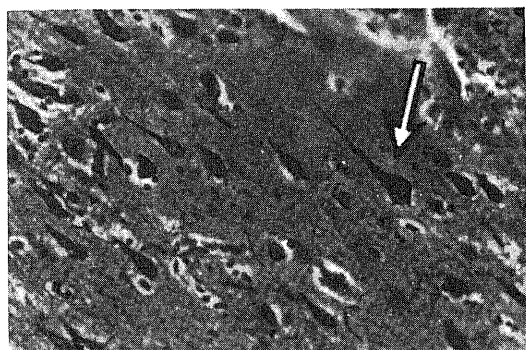


Fig. C

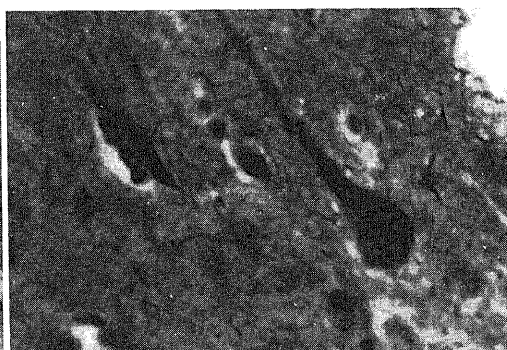


Fig. D

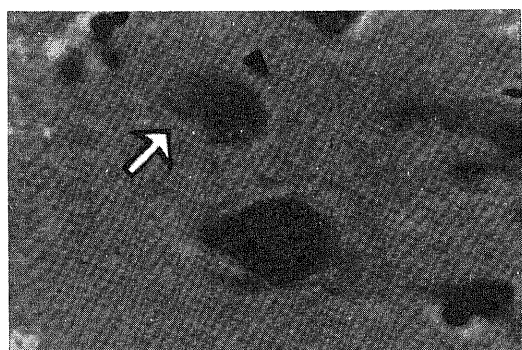


Fig. E

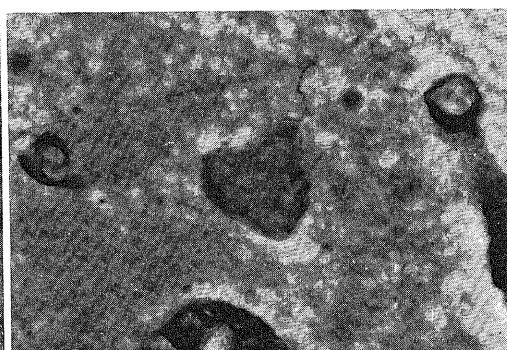


Fig. F